

PUB-NO: JP408217688A  
DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 08217688 A  
TITLE: HYALURONIDASE INHIBITOR

PUBN-DATE: August 27, 1996

INVENTOR-INFORMATION:

NAME	COUNTRY
NOMURA, SHIGEO	
NAKAMURA, MASAMI	

INT-CL (IPC): A61K 35/78; A61K 7/00; A61K 7/48; A61K 9/00

ABSTRACT:

PURPOSE: To obtain the subject inhibitor containing an extract of leaf of Japanese chestnut, bur of Japanese chestnut and leaf of Eriobotrya japonica and keeping lubricity and softness of skin, suppressing activity of hyaluronidase decomposing hyaluronic acid for preventing aging and preventing fine wrinkles or dryness of skin.

CONSTITUTION: This inhibitor contains an extract of leaf of Japanese chestnut, bur of Japanese chestnut or leaf of Eriobotrya japonica with solvent. Furthermore, e.g. leaf of Japanese chestnut, bur of Japanese chestnut or leaf of Eriobotrya japonica is preferably extracted using water or a hydrophilic organic solvent such as ethanol. Concretely, 300ml purified water is added to 10g leaf of Japanese chestnut and the mixture is heated for 3hr and filtered and subjected to lyophilization, etc. For example, the inhibitor is added to a cosmetic raw material such as squalane and preferably used as a lotion, etc.

COPYRIGHT: (C)1996, JPO

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>		識別記号	庁内整理番号	F I		技術表示箇所	
A 6 1 K	35/78	A E D		A 6 1 K	35/78	A E D C	
	7/00				7/00	K	
						W	
	7/48				7/48		
	9/00	A D A			9/00	A D A V	
				審査請求	未請求	請求項の数 1	書面 (全 5 頁)

(21)出願番号	特願平7-67170	(71)出願人	000166959 御木本製薬株式会社 三重県伊勢市黒瀬町1425番地
(22)出願日	平成7年(1995)2月15日	(72)発明者	野村 重雄 三重県伊勢市川端町99
		(72)発明者	中村 雅美 三重県鳥羽市池上町6-32

(54)【発明の名称】 ヒアルロニターゼ阻害剤

(57)【要約】

【構成】 栗の葉、栗のいが、琵琶葉の溶媒抽出物、或いはそれを配合したクリーム、ローション等のヒアルロニダーゼ活性阻害剤

【効果】 優れたヒアルロニダーゼ活性阻害を示す。また、これらは長年にわたって利用されてきており、その安全性については保証されている。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 栗の葉、栗いが、琵琶葉の溶媒抽出物を含むヒアルロニダーゼ阻害剤

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は他の目的の医薬品等として多年内用され、安全性が保証された植物の抽出物を用いて、皮膚の潤滑性、柔軟性を保ち、老化を防ぐヒアルロン酸を分解するヒアルロニダーゼの活性を抑制して、皮膚の小ジワやかさつきを防ぐヒアルロニダーゼ阻害剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】栗は北海道西南部から九州及び朝鮮半島に分布する落葉高木で堅実は広く食用とされ、その葉は栗葉と、またそのいがは栗毛毬と呼ばれ、うるしかぶれ、あせも、やけどなどに外用される。琵琶は中国中部の原産と言われ、日本では関東以西に広く分布その葉は琵琶葉と言ひ、健胃、下痢止め、利尿、鎮咳などに利用されている。また、特開昭62-67028号には細胞賦活作用や損傷治癒作用が知られている。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、皮膚に適用して安全であると共に、ヒアルロニダーゼ阻害作用が強い原料を提供することである。

## 【0004】

【課題を解決する手段】本発明者らは、前記の課題を解決するため、すでに多年にわたって食用に供され、人体に対する安全性が確認されている植物をスクリーニングして調べ、ヒアルロニダーゼ阻害剤として利用価値のあるものを検討した。その結果、栗の葉、栗いが、琵琶葉が非常にヒアルロニダーゼ阻害作用が強い原料であることを見出した。

【0005】すなわち、本発明は、栗の葉、栗いが、琵琶葉の溶媒抽出物を含むヒアルロニダーゼ阻害剤である。

【0006】栗の葉、栗いが、琵琶葉の利用方法としては、水或いは親水性有機溶媒例えば、エタノール、メタノール、アセトン等で抽出する。しかしながら、化粧品原料の抽出であるから、水或いはエタノール或いはこれの混合溶媒での抽出が好ましいのは当然である。また、場合によっては、グリセリン、1,3ブチレングリコール、プロピレングリコール等の多価アルコール又は多価アルコールと水の混液も抽出に利用できる。またさらに凍結乾燥して粉体として利用することも利用方法によっては有効である。

【0007】この物質を他の化粧品原料例えばスクワラン、ホホバ油等の液状油、ミツロウ、セチルアルコール等の固体油、各種の活性剤、グリセリン、1,3ブチレ\*

実施例6 ローション  
オリーブ油

\*ングリコール等の保湿剤や各種薬剤等を添加してさまざまな剤形の化粧料を調整することができる。例えばローション、クリーム、乳液、パック等で目的に応じて利用形態を考えればよい。

【0008】ヒアルロニダーゼは、生体中に広く分布し、皮膚にも存在する酵素で、その名の通りヒアルロン酸を分解する。ヒアルロン酸は $\beta$ -D-N-アセチルグルコサミンと $\beta$ -D-グルクロン酸が交互に結合した直鎖状の高分子多糖で、コンドロイチン硫酸などとともに哺乳動物の結合組織に広く存在するグリコサミノグルカンの一種である。結合組織内でのヒアルロン酸の機能として、細胞間隙に水を保持し、また組織内にゼリー状のマトリックスを形成して細胞を保持したり、皮膚の潤滑性と柔軟性を保ち、外力(機械的障害)および細菌感染を防止していると考えられている。皮膚のヒアルロン酸は齢をとるにつれて減少し、その結果小ジワやかさつきなどの老化をもたらすといわれている。

【0009】従って、これを分解するヒアルロニダーゼの活性を抑制することは、製剤に使用されているヒアルロン酸の安定性や、皮膚に塗布した後の製剤のヒアルロン酸及び皮膚に存在していたヒアルロン酸の安定に寄与すると考えられる。また、ヒアルロニダーゼは炎症酵素としても知られ、活性抑制することは炎症を抑え、また、アレルギーにも抑制的に働くことが知られている。

## 【0010】

【実施例】以下に実際の利用方法である実施例を記載するが、本発明はこの実施例によって何ら限定されるものではない。本発明で使用した栗の葉、栗のいがの抽出物の実施例を次に示す。

## 【0011】実施例1

栗の葉10gに精製水300mlを加えて3時間加熱する。これを汙過後凍結乾燥した。

## 【0012】実施例2

栗いが10gに精製水300mlを加えて3時間加熱する。これを汉過後凍結乾燥した。

## 【0013】実施例3

栗いが10gにエタノール300mlを加えて時々攪拌しつつ5日間放置した。これをエバポレート後、汉過後凍結乾燥した。

## 【0014】実施例4

栗いが(乾燥品)を10gに精製水300mlを加えて3時間加熱する。これを汉過後凍結乾燥した。

## 【0015】実施例5

琵琶葉10gに蒸留酒(アルコール35%)300mlを加えて時々攪拌しつつ5日間放置した。これをエバポレート後、汉過後凍結乾燥した。

## 【0016】

3	4
実施例1	0.5
ホリオキシエチレン(20E.0)ソルビタンモノステアレート	2.0
ホリオキシエチレン(60E.0)硬化ヒマシ油	2.0
エタノール	10.0
1.0%ヒアルロン酸ナトリウム水溶液	5.0
精製水	80.0

## 【0017】

実施例7 クリーム	
A スクワラン	20.0
オリーブ油	2.0
ミンク油	1.0
ホホバ油	5.0
ミツロウ	5.0
セトステアリルアルコール	2.0
グリセリンモノステアレート	1.0
ソルビタンモノステアレート	2.0
実施例2	1.0
B 精製水	47.9
ホリオキシエチレン(20E.0)ソルビタンモノステアレート	2.0
ホリオキシエチレン(60E.0)硬化ヒマシ油	1.0
グリセリン	5.0
1.0%ヒアルロン酸ナトリウム水溶液	5.0
パラオキシ安息香酸メチル	0.1

AとBをそれぞれ計量し、70℃まで加温し、BにAを  
 攪拌しつつ徐々に加えたのち、ゆっくり攪拌しつつ30  
 ℃まで冷却した。

【0018】実施例-8は実施例-6の実施例1の抽出  
 物を実施例3の抽出物に変え作成したもの

【0019】実施例-9は実施例-7の実施例2の抽出  
 物を実施例4の抽出物に変え作成したもの

【0020】実施例-10は実施例-6の実施例1の抽  
 出物を実施例5の抽出物に変え作成したもの

【0021】(ヒアルロニダーゼ活性抑制試験)

(試験方法) 0.4%ヒアルロン酸ナトリウム0.1M  
 (pH6.0)リン酸緩衝溶液を6gはかりとり、37  
 ℃の恒温水槽で5分間放置後、前記実施例(凍結乾燥  
 品)の0.1wt/v%水溶液(溶解しにくい場合はエ\*

\*タノールを加えて溶解したのち精製水を加えて、エバポ  
 レートし、エタノールを除去したのち、0.1wt/v  
 %になるように調製した) 1.0mlを加え攪拌し0.  
 01%ヒアルロニダーゼ(シグマ社製 牛糞丸製、タイ  
 プI-S) 0.1M(pH6.0)リン酸緩衝溶液を1  
 ml加えて直ちに攪拌し、6 を37℃の恒温水槽に入  
 30 れたオストワルド粘度計に入れた。これを1分後、5分  
 後、10分後、20分後、40分後に粘度を測定した。  
 対照として、上記試料液のかわりに純水を加え同様に測  
 定した。この試験では試料の終濃度は0.0125%と  
 なる。1分後の粘度を100として、結果を指数で表1  
 ~7に示す。

【0022】

【表1】

検 体	5分後	10分後	20分後	40分後
対 照	73.6	55.3	36.9	23.0
実施例1	99.5	99.7	99.6	99.5
実施例2	99.6	99.7	99.6	99.7
実施例4	99.5	99.4	99.4	99.1

【0023】

\* \* 【表2】

検 体	5分後	10分後	20分後	40分後
対 照	70.8	51.1	33.1	20.8
実施例3	98.6	98.2	97.4	96.6
実施例5	99.0	99.0	99.3	99.3

【0024】使用テスト

女性6名づつの顔面を左右に分け、一方を実施例、もう一方を比較例として毎日、1回以上使用してもらって、3月後、アンケートした。なお、比較例は実施例6、7よりそれぞれ実施例1、2を水にかえたものである。

(比較例1, 2)

なお、12名を2班にわけ、下記の試料を使って実験した。

実験No	使った試料
1	実施例6、7 比較例1, 2
2	実施例8、9 比較例1, 2
3	実施例10、7 比較例1, 2

※【0025】判定基準は以下のようアンケートの結果をまとめたのが以下の表である。

実施例の方が非常によい	3
実施例の方がかなりよい	2
実施例の方がややよい	1
差がない	0
比較例の方がややよい	-1
比較例の方がかなりよい	-2
比較例の方が非常によい	-3

【0026】

30

※

実験No	肌荒れ防止	小皺の防止	しっとり感
1	18	17	16
2	18	16	18
3	19	18	18

【0027】

【効果】本発明の抽出物としての効果は、ヒアルロニダーゼの活性抑制作用である。ヒアルロニダーゼは、生体中に広く分布し、皮膚にも存在する酵素で、その名の通りヒアルロン酸を分解する。ヒアルロン酸は $\beta$ -D-N-アセチルグルコサミンと $\beta$ -D-グルクロン酸が交互に結合した直鎖状の高分子多糖で、コンドロイチン硫酸★50

★などとともに哺乳動物の結合組織に広く存在するグリコサミノグルカンの一種である。結合組織内でのヒアルロン酸の機能として、細胞間隙に水を保持し、また組織内にゼリー状のマトリックスを形成して細胞を保持したり、皮膚の潤滑性と柔軟性を保ち、外力(機械的障害)および細菌感染を防止していると考えられている。皮膚のヒアルロン酸は齢をとるにつれて減少し、その結果小

ジワやかさつきなどの老化をもたらすといわれている。従って、これを分解するヒアルロニダーゼの活性を抑制することは、製剤に使用されているヒアルロン酸の安定性や、皮膚に塗布した後の製剤のヒアルロン酸及び皮膚

に存在していたヒアルロン酸の安定に寄与すると考えられる。また、ヒアルロニダーゼは炎症酵素としても知られ、活性抑制することは炎症を抑え、また、アレルギーにも抑制的に働くことが知られている。